

肺 *Mycobacterium szulgai* 感染症の 1 例

市立室蘭総合病院 臨床研修医

鈴木 洋 祐

市立室蘭総合病院 呼吸器内科

笹 岡 彰 一 澤 田 格

市立室蘭総合病院 臨床検査科

林 右

要 旨

稀な抗酸菌である *Mycobacterium szulgai* (*M. szulgai*) 感染症の 1 例を経験した。症例は 61 歳男性。自覚症状は特に認めなかったが、健診で胸部異常影を指摘され当科を受診。胸部 X 線で右肺尖部に辺縁不整な結節影を認め、経過の胸部 X 線および胸部 CT で同結節影の内部が空洞化し、喀痰抗酸菌検査で塗抹陽性であったことから、肺結核の可能性を考え抗結核薬 4 剤による治療を開始した。しかし喀痰抗酸菌 PCR 法で *M. tuberculosis*、*M. avium*、*M. intracellulare* は全て陰性であった。PCR 検査の偽陰性もしくは次に頻度の高い *M. kansasii* 症を想定し内服治療を継続した。その後の DDH (DNA-DNA hybridization) 法により *M. szulgai* が同定され、RFP (リファンピシン)、EB (エタンブトール)、CAM (クラリスロマイシン) の 3 剤による治療に変更した。胸部 X 線および CT では結節影は消退傾向で、経過良好である。

キーワード

Mycobacterium szulgai、非結核性抗酸菌、喀痰抗酸菌 PCR 法、DDH (DNA-DNA hybridization) 法

緒 言

わが国の非結核性抗酸菌では MAC (*Mycobacterium avium* complex) として知られる *M. avium*、*M. intracellulare* が最も多く、全体の約 70% を占める。次いで *M. kansasii* が 15~20% を占めている。これら以外にも様々な菌種があり、*M. gordonae*、*M. fortuitum*、*M. abscessus*、*M. chelonae* 等の報告が少数ずつみられる。*M. szulgai* は Runyon 分類で遅発育菌である II 群に属する抗酸菌で、50 歳以上の男性、アルコール多飲、喫煙、COPD (慢性閉塞性肺疾患)、結核の既往などがリスクファクターと報告されている¹⁾。環境中から分離されることは稀であり、感染者の検体から検出された場合は病原菌と考えてよい¹⁾。今回、我々は健康診断で発見された 61 歳男性の肺 *M. szulgai* 感染症を経験したため報告する。

症 例

患者：61 歳男性

職業：運転手

既往歴：糖尿病 (40 歳～)、肺気腫 (51 歳～)

嗜好歴：喫煙 20 本×40 年、飲酒 週 2 回 ビール 350 ml 程度

アレルギー：なし

粉塵暴露歴・ペット飼育歴：なし

薬剤・健康食品摂取歴：なし

現 病 歴

平成 11 年、健康診断で胸部異常影を指摘され同年 8 月に当科を初診した。胸部 CT では肺野にびまん性の低吸収領域があり、肺気腫の所見を認めた。肺機能検査は %VC (対標準肺活量) 89.9%、FEV_{1.0}% (1 秒率) 94.2% と正常範囲内であった。禁煙を指導したが実行されず、以後の通院も自己中断した。この時点で右肺尖部の結節影は認めていない。

平成 20 年 9 月、自覚症状は特に認めなかったが、健康診断で胸部異常影を指摘されたため当科を受診した。胸部 X 線で右肺尖部に辺縁不整な結節影を認めた (図 1 a)。胸部 CT では右 S¹ に拡張した気管支を内部に伴う結節影を認めた (図 1 b)。画像所見から抗酸菌感染症を疑い喀痰抗酸菌検査を施行したが、陰性であり外来経過観察とした。平成 21 年 4 月の胸部 X 線および胸部 CT で結節影の内部が空洞化しており (図 2 a、b)、喀痰抗酸菌塗抹検査が陽性 (Guffky 2 号) であったため結核病棟へ入院とした。

表 1. 入院時検査所見

Peripheral blood				Sputa examination	
WBC	5.85x10 ³ /μl	TP	7.0g/dl	Bacteria	(-)
Neu.	53.8%	Alb	4.2g/dl	Acid-fast bacilli	
Ly.	33.7%	AST	23IU	Smear	(+)
Mo.	7.8%	ALT	23IU	PCR	
Eo.	4.1%	LDH	140IU	<i>M. tuberculosis</i>	(-)
Ba.	0.6%	ALP	171IU	<i>M. avium</i>	(-)
RBC	4.65x10 ³ /μl	γ-GTP	15IU	<i>M. intracellulare</i>	(-)
Hb	14.7g/dl	BUN	9.5mg/dl	Malignancy	(-)
Hct	43.3%	Cr	0.51mg/dl		
Plt	250x10 ³ /μl	Na	140mEq/dl	Urinalysis	
ESR	19mm(1hr)	K	4.2mEq/dl	Protein	(-)
		Cl	104mEq/dl	Sugar	(-)
FBS	161mg/dl			Pulmonary	
HbA1c	7.8%	CEA	2.6ng/dl	function test	
		SCC	0.9ng/dl	%VC	86.9%
HIV Ab	(-)	CYFRA	1.8ng/ml	FEV _{1.0} %	95.0%
		ProGRP	<5.0pg/ml		



1a

1b

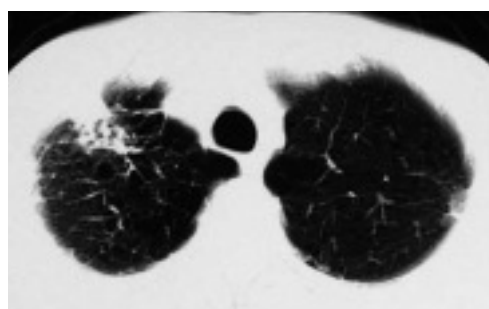


図 1. 平成 20 年 9 月、当科受診時の胸部 X 線写真(a)および胸部 CT (b)
右肺上葉 S¹ に肺気腫を背景にした結節影を認める。



2a

2b

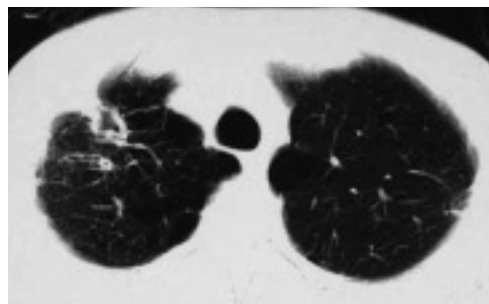


図 2. 当科入院時の胸部 X 線写真(a)および胸部 CT (b)
平成 20 年 9 月に認めた右肺上葉 S¹ の結節影が空洞化している。

臨床経過

入院時も自覚症状は特になく、胸部聴診で異常なし。体温 36.9℃、SpO₂97%。血液検査では表 1 に示すように WBC 5.85×10³/μl (好中球分画 53.8%)、CRP 0.04 mg/dl と炎症所見はなく、検索した腫瘍マーカー (CEA、SCC、CYFRA、ProGRP) は全て正常範囲内であった。空腹時血糖 161 mg/dl、HbA1c 7.8% と耐糖能異常を認め、胸部 X 線で右肺尖部に空洞を伴う結節影を認め (図 2 a)、胸部 CT では右 S¹ に辺縁不整な薄壁空洞病変があり、一部肥厚した胸膜に接していた (図 2 b)。経過から結節影の内部が気管支と交通していると考えられた。

喀痰抗酸菌塗抹検査が陽性であったことから肺結核を第一に考え、入院当日より INH (イソニアジド)、RFP、EB、PZA (ピラジナミド) の 4 剤による治療を開始した。治療開始前の喀痰抗酸菌 PCR 検査で結核菌および MAC は全て陰性で、喀痰細胞診に悪性所見は認めなかった。PCR 検査の偽陰性もしくは結核菌・MAC 以外の非結核性抗酸菌症を考え、3 日後に喀痰抗酸菌 PCR の再検査を行なったが同様の結果であった。

入院中にも症状はなく、治療開始後 5 日で喀痰抗酸菌塗抹は陰性となり、以降も 4 回連続で塗抹陰性を確認した。入院時に施行した喀痰抗酸菌培養で抗酸菌の生育を認めたため、非結核性抗酸菌症のうち、その出現頻度から *M. kansasii* 症が想定されたが、入院中に菌種の同定はできなかった。喀痰抗酸菌塗抹陰性が続いたことから排菌は停止したものと考え、内服を継続し治療開始 1 ヶ月後に退院とした。入院時に採取した喀痰を DDH 法により精査したところ、*M. szulgai* が同定された。BrothMIC NTM[®] による薬剤感受性試験の結果 (表 2) では、*M. szulgai* に対する感受性の判定基準は定められていないため MAC に準じて判定すると、INH 以外は全て感受性があるものと考えられた。この結果を受けて INH、PZA を中止し、RFP、EB、CAM の 3 剤による治療に変更した。治療経過中に軽度の肝機能障害 (AST58IU、ALT99IU) が出現し、抗結核薬による薬剤性肝障害が考

えられたが、投与量・投与期間の変更や肝庇護薬は使用せずに正常化した。胸部 X 線および CT でみられた空洞病変も消退傾向であり (図 3)、経過良好である。

考 察

M. szulgai は Runyon 分類で遅発育菌、暗発色菌の II 群に属する抗酸菌であり、小川培地で暗所培養 (37℃) により発育したコロニーは黄色～橙色を呈する。50 歳以上の男性、アルコール多飲、喫煙、COPD、結核の既往などがリスクファクターとなる¹⁾。下出らは、肺に基礎疾患のない一時感染型が *M. intracellulare* で 14.5%、*M. szulgai* で 38.5% であったと報告しており²⁾、これは MAC に比べ *M. szulgai* は毒力が強く、健常肺にも病変を起こしやすいことを示唆している。ヒトからヒトへの感染は報告されていない。環境中から分離されることはほとんどなく、感染者の検体から検出された場合は病原菌と考えてよいとされている³⁾。本例は 61 歳男性で、20 本/日×40 年の喫煙歴、肺気腫の既往があることから上記リスクファクターに当てはまり、さらにコントロール不良の糖尿病による感染防御能の低下が発症に寄与したものと考えられたが、特別な環境への暴露は聴取されず、感染経路の特定には至らなかった。

M. szulgai による感染症は肺が大部分であるが、関節炎、皮膚感染症、頸部リンパ節炎、骨髄炎の報告も少数ながら存在する⁴⁾。非結核性抗酸菌症の中では全体の 1% 以下で、本邦における報告は 1989 年から 2000 年までに 8 例とされていたが⁵⁾、今回我々が検索した結果、学会発表での抄録を含めて 90 例以上の報告があった。これは非結核性抗酸菌症の罹患率が増加傾向であることに加え、DDH 法等の診断キットの普及により、稀な菌種の同定が容易になった結果であると考えられる。

臨床像としては本疾患に特異的なものはなく、長期間持続する咳、発熱、咯血、体重減少といった症状がみられるが⁴⁾、本例のように無症状で、検診において胸部 X 線の異常影を指摘されたことを契機に診断された例も多くみられる^{6)~8)}。胸部 X 線、CT では上葉に空洞を伴う浸潤

表 2. BrothMIC[®] 法による薬剤感受性試験

	MIC	判定
SM	0.5	S
EB	1	S
KM	1	S
INH	1	I
RFP	<0.03	S
LVFX	0.5	S
CAM	0.125	S
TH	4	S
AMK	<0.5	S

※ S = sensitive I = intermediately resistant

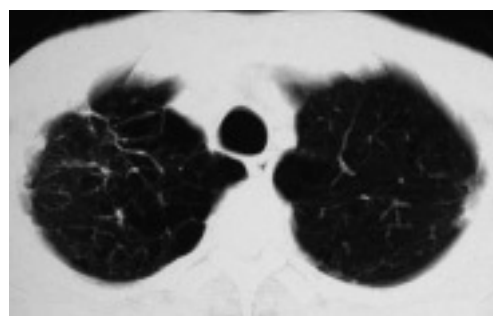


図 3. 抗結核薬治療後の胸部 CT (平成 21 年 8 月) 空洞病変は消失し、癍痕化している。

影を呈することが多く、肺結核に類似する。*M. szulgai* 症は薄壁空洞が多いという報告もあるが^{2),9)}、明確な基準はなく、症状や画像所見だけで肺結核と鑑別することは困難と考えられる。

M. szulgai における抗結核薬の薬剤感受性は *M. kansasii* と同程度に良好であり、MAC に比べ格段に高く、抗菌薬治療による菌の陰性化は容易と考えられている。一般的には RFP、EB、CAM、ニューキノロン、TH(エチオナミド)に感受性を示し、INH、KM(カナマイシン)には不完全耐性を示すことが多いが、RFP へ耐性を示した例もあるなど¹⁰⁾、感受性のパターンは様々であり、症例ごとに薬剤感受性を確認して治療薬を選択する必要がある。しかし現時点で *M. szulgai* に対する感受性の判定基準は確立していない。今回は菌種同定後の薬剤変更の際に MAC での判定基準を参考にして、INH のみ不完全耐性という結果を得たため同薬剤は中止し、これまでの症例報告も加味して RFP、EB、CAM の 3 剤に変更した。ただ、本例では肺結核を考えて治療することで早期に喀痰塗抹検査および喀痰培養が陰性化している。このように *M. szulgai* が肺結核として治療され、菌種が同定されないまま見逃されていた例も多く存在していたのではないかと考えられる。

治療期間についてはいまだ確立されておらず、非結核性抗酸菌症全般として ATS (American Thoracic Society) は喀痰培養の陰性化後 12ヶ月の継続を推奨している¹⁾。服薬コンプライアンスが悪かったり、内服が遵守されず、副作用の出現による内服中止などの理由から症状が悪化して、外科的治療が必要になった例もあるため¹⁾、本菌は薬剤感受性の高い菌とされているが十分な治療期間が必要であると考えられる。本例は無症状で軽症例と考えられるが、ATS の声明に基づいて、喀痰抗酸菌培養陰性化後 12ヶ月間は治療を継続する方針である。

結 語

今回我々は、稀な抗酸菌である肺 *M. szulgai* 感染症の 1 例を経験した。*M. szulgai* は抗結核薬への感受性が高く、早期診断と多剤併用療法により根治が期待できる。今後 DDH 法の普及による診断の確定が一般化され、治療指針の確立がなされることが望まれる。

この論文の要旨は第 252 回日本内科学会北海道地方会(平成 21 年 9 月 12 日)で発表した。

文 献

- 1) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 175: 401-402, 2007.
- 2) 下出久雄, 浦上栄一, 千葉胤夫: 非定型抗酸菌症の臨床的研究, 第 12 報, *Mycobacterium szulgai* による肺感染症と診断上の問題点について. 日胸 40: 131-137, 1981.
- 3) Benator DA, Kan V, Gordin FM: *Mycobacterium szulgai* infection of the lung: Case report and review of an unusual pathogen. Am J Med Sci 313: 346-351, 1997.
- 4) Maloney JM, Gregg CR, Stephens DS, Manian FA, Rimland: Infections caused by *Mycobacterium szulgai* in humans. Rev Infect Dis 9: 1120-1126, 1987.
- 5) 乳井美樹, 桂 隆志, 田中一正, 吉田文秀: *Mycobacterium szulgai* (Runyon II 群非定型抗酸菌) 肺感染症の 1 症例. 日呼吸会誌 39: 920-923, 2001.
- 6) 原永修作, 佐藤陽子, 當山雅樹, 當山真人, 伊志嶺朝彦, 宮良高維, 新里 敬, 比嘉 太, 健山正男, 斎藤 厚: 検診で発見された *Mycobacterium szulgai* 肺感染症の 1 例. 結核 77: 421-425, 2002.
- 7) 関根朗雅, 萩原恵里, 小倉高志, 佐藤友英, 篠原岳, 馬場智尚, 遠藤高広, 十河容子, 西平隆一, 小松 茂, 松本 裕, 高橋 宏: *Mycobacterium szulgai* 肺感染症の 4 例と本邦報告例の文献的考察. 日呼吸会誌 46: 880-888, 2008.
- 8) Shin-ichiro Inomata, Hiroshi Tanaka, Kazutaka Nakajima, Naoto Nakamura, Takiko Omote, Eiji Nigawara, Mamoru Takahashi, Hirohumi Chiba and Hiroki Takahashi: Pulmonary nontuberculous mycobacterial infection caused by *Mycobacterium szulgai* in a young healthy woman. Internal Med 45: 913-916, 2006.
- 9) 小林信之, 鈴木 学: *M. abscessus*, *M. szulgai* による肺感染症. 日胸 66: 558-566, 2007.
- 10) Seiko Nakayama, Takeshi Fujii, Junichi Kadota, Hideaki Sawa, Sadanori Hamabe, Toshiro Tanaka, Nobuo Mochinaga, Kazunori Tomono and Shigeru Kohno: Pulmonary mycobacteriosis caused by rifampicin-resistant *Mycobacterium szulgai*. Internal Med 39: 309-312, 2000.
- 11) 宮崎邦夫, 細野達也, 坂東政司, 曾田 学, 山沢英明, 大野彰二, 佐藤幸夫, 蘇原泰則, 杉山幸比古: *Mycobacterium szulgai* 感染後に合併した肺アスペルギルス症の 1 例. 気管支学 28: 300-305, 2006.